



Michele Altieri¹, Fabio Giacomelli¹, Sefora Valdevit², Martina Bruzzone², Marina Gualco²

¹ Unità Complessa di Oculistica, Ospedale Padre Antero Micone, ASL3 Genovese, Genova

² Unità Complessa di Anatomia Patologica, Ospedale Villa Scassi, ASL3 Genovese, Genova

Il Carcinoma Basocellulare degli annessi oculari

Valutazione dell'esame istologico e percentuali di recidiva dopo sua escissione in un follow-up di 7 anni

Abstract: Il Carcinoma Basocellulare è la più diffusa neoplasia maligna degli annessi perioculari. Si distinguono diversi tipi di carcinoma basocellulare. Le due forme più comuni sono la forma nodulare e quella infiltrante, più aggressiva e pericolosa. L'obiettivo della chirurgia del carcinoma basocellulare è quello di ottenere la sua completa escissione per minimizzare il rischio di recidive e ottenere il migliore risultato estetico possibile. Si definisce Margine di Sicurezza Istologica (MSI) la distanza, valutata in microscopia in millimetri di tessuto sano, tra la porzione più esterna del tessuto carcinomatoso ed il più vicino margine di escissione, ritenuta clinicamente efficace al fine di minimizzare il rischio di recidiva della lesione. Lo scopo dello studio è valutare le correlazioni tra il MSI ottenuto e le percentuali di recidiva in un follow-up di 7 anni in un gruppo di 83 pazienti affetti da carcinoma basocellulare. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: A (55 casi di carcinoma basocellulare nodulare), B (28 casi di carcinoma basocellulare infiltrante). In tutti i casi il carcinoma è stato asportato e quindi viene inviato al patologo il frammento asportato per l'esame istologico. In sede di chirurgia è stato mantenuto un margine di escissione di 2 mm valutato macroscopicamente. I gruppi A e B sono quindi stati divisi in tre sottogruppi una volta ottenuto l'esito dell'esame istologico: Sottogruppo 1) presenza di almeno un margine infiltrato dalla lesione, 2) $0 < MSI < 1$ mm, 3) $MSI \geq 1$ mm. Sono state quindi calcolate le percentuali di recidiva in ogni sottogruppo nell'ambito del follow-up esteso a 7 anni. Pertanto abbiamo ottenuto in A1 il 15,38%, in A2 il 13,04%, in A3 0%. Quindi in B1 il 42,85%, in B2 il 20,00% ed in B3 il 18,18%. Il confronto tra le percentuali è stato effettuato utilizzando il Test Esatto di Fisher, valutando come statisticamente significativo il valore di $p \leq 0,05$. Non abbiamo ottenuto variazioni statisticamente significative tra le percentuali in tutti i sottogruppi B. Nel gruppo A, non è stata ottenuta alcuna recidiva quando il MSI era > 1 mm (A3). Variazioni statisticamente significative sono state inoltre ottenute confrontando nei sottogruppi di A il sottogruppo A2 con il sottogruppo A1 ($p \leq 1$). In conclusione, l'ottenimento di un $MSI \geq 1$ mm ha permesso una totale assenza di recidive nei carcinomi nodulari ed una riduzione delle recidive quando i margini non erano infiltrati. Nei carcinomi morfeiformi non abbiamo ottenuto variazioni statisticamente significative similmente alla principale letteratura su questo argomento. Risulta fondamentale il follow-up dei pazienti operati.

Keywords: Carcinoma Basocellulare; Palpebre; Margine di Sicurezza Istologica, Recidiva.

Abbreviations: Margine di Sicurezza Istologica: MSI.

Introduzione

Il Carcinoma Basocellulare (Fig. 1) è la più diffusa neoplasia maligna delle palpebre. Raramente essa produce metastasi ma può infiltrare i tessuti circostanti arrecando pertanto grave danno

alle strutture anatomiche adiacenti alla zona di insorgenza.

Il 90% dei carcinomi basocellulari periorbitari sono localizzati nella palpebra inferiore e quindi a seguire nel canto interno (1-2).

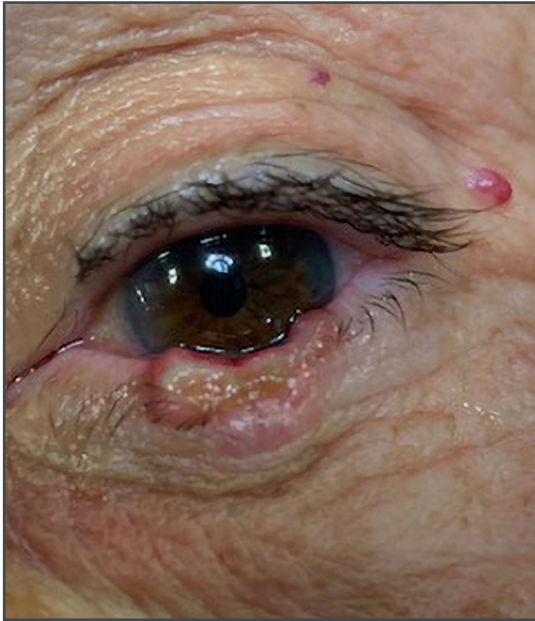


Figura 1 - Esempio di Carcinoma Basocellulare della palpebra inferiore.

La crescita della neoplasia nei tessuti coinvolti è stata descritta "ad iceberg" poiché la neoplasia stessa ha spesso un'estensione che va ben oltre ai margini apprezzabili e stimati alla semplice ispezione macroscopica (3-5).

Il Carcinoma Basocellulare colpisce prevalentemente gli adulti ed è invece rara in gioventù e ancora di più nell'infanzia (5).

L'esposizione prolungata ai raggi ultravioletti costituisce il principale fattore di rischio (5).

Dal punto di vista istopatologico sono stati descritti differenti tipi di carcinomi basocellulari coinvolgenti le palpebre.

Si distinguono pertanto forme nodulari, nodulari ulcerate, pigmentate e infiltranti (dette anche sclerosanti o morfeiformi).

Il carcinoma basocellulare palpebrale in genere non produce sintomatologia dolorosa e spesso è accompagnato dalla perdita di ciglia (madarosi) nella porzione di margine palpebrale limitrofo alla lesione.

La forma più comune è la forma nodulare che si presenta clinicamente come un nodulo perlaceo, rilevato, solido e spesso presentante

piccole teleangectasie sulla superficie. La parte centrale della lesione nodulare può presentare anche una ulcerazione.

La forma infiltrante invece si manifesta come una placca pallida e dura dai limiti difficilmente distinguibili dal tessuto circostante (6).

La più comune ed efficace forma di trattamento del carcinoma basocellulare è la sua escissione chirurgica il cui scopo consiste nell'asportare la neoplasia circondata da un margine di tessuto sano sufficientemente ampio al fine di minimizzare il rischio di recidive (2-4).

Alcuni autori suggeriscono di asportare la neoplasia con un margine di tessuto sano valutato macroscopicamente all'ispezione del paziente intorno ai 3-4 mm (7-8).

Tuttavia, risulta evidente che una asportazione di 4 mm di tessuto sano come margine produce un marcato sovvertimento dell'architettura palpebrale con le dovute conseguenze correlate alle problematiche chirurgiche di ricostruzione palpebrale (2-3).

Una volta asportata la lesione, il chirurgo invia il frammento asportato al patologo per avere due informazioni essenziali: la natura istologica della lesione e la valutazione dei margini di escissione del frammento asportato.

Viene infine definito Margine di Sicurezza Istologica (MSI) la distanza (valutata in millimetri di tessuto sano all'interno del frammento asportato ed analizzato) tra la porzione più esterna del tessuto neoplastico ed il più vicino margine di escissione valutabile in microscopia) ritenuta clinicamente efficace al fine di minimizzare il rischio di recidiva della lesione (2).

In questo studio abbiamo valutato le correlazioni tra il MSI ottenuti e le percentuali di recidiva in un follow-up di 7 anni al fine di stabilire quale MSI sia effettivamente efficace in ambito della chirurgia del carcinoma basocellulare con lo scopo di ottenere contemporaneamente

il migliore risultato estetico e la maggiore sicurezza per i pazienti trattati.

Materiali e metodi

Nel presente studio sono stati arruolati 83 casi di carcinomi basocellulari periorbitari operati tutti presso la nostra struttura dal primo autore del presente studio (M.A.) in un periodo compreso dal 2012 al 2019.

Sono stati inclusi 47 femmine e 36 maschi. 55 casi erano carcinomi basocellulari nodulari, mentre i restanti 28 casi erano carcinomi morfeiformi-sclerosanti.

L'età media dei pazienti era di $67 \pm 5,9$ anni.

Nel caso in cui i pazienti presentavano lesioni palpebrali bilaterali, solo un occhio è stato incluso nel presente studio con criterio randomizzato. L'analisi descrittiva dei pazienti inclusi nello studio è sintetizzata in Tab.1.

TABELLA 1
ANALISI DESCRITTIVA DEI PAZIENTI
L'età è espressa in anni \pm Deviazione Standard

PAZIENTI TOTALI	MASCHI	FEMMINE	ETÀ
83	36	47	$67 \pm 5,9$

Tutti i pazienti inclusi nel presente studio hanno fornito il loro consenso informato a fare parte del presente studio.

I pazienti hanno subito intervento di escissione del carcinoma basocellulare.

È stato scelto un margine di escissione valutato macroscopicamente di 2 mm dalla lesione. I margini del frammento asportato sono stati accuratamente marcati con appositi fili di sutura disposti al fine di differenziare e orientare i margini di escissione e quindi di fornire precisi reperi anatomici al patologo (Fig. 2).



Figura 2 - Frammento esteso di palpebra superiore con marcatura dei margini di escissione tramite fili di sutura appositamente posizionati e differenziati per permettere ai patologi l'orientamento dei reperi chirurgici.

Quindi la lesione, dopo essere stata asportata è stata prontamente inviata in formalina presso la nostra unità di Anatomia Patologica per l'esame istologico con ematossilina eosina.

Per la valutazione microscopica dei margini di escissione è stata effettuata dai patologi una misurazione computer-assistita attraverso un sistema di telecamera digitale Leica Flexan C3 con un software avanzato per acquisizione ad alta risoluzione e analisi avanzate di immagini Leica Application Suite LAS-X.

In tutti i casi operati, abbiamo atteso l'esito dell'esame istologico prima di procedere con l'intervento risolutivo di riparazione della ferita chirurgica provocata dall'escissione della neoplasia. L'intervento quindi è avvenuto sempre 7 giorni dopo l'escissione.

Durante questa settimana di attesa il paziente è stato medicato con unguento antibiotico alla Tobramicina 2 volte al giorno. Quando necessario è stata anche associata la somministrazione di gel oftalmico con carbosimetilcellulosa

sodica cross-linkata 3 volte al giorno al fine di proteggere la cornea e la superficie oculare dalla eventuale esposizione provocata dalla rimozione di una porzione significativa di palpebra superiore.

Dopo avere ricevuto l'esito dell'esame istologico in ogni caso entro 7 giorni dall'asportazione del carcinoma si è proceduto nel seguente modo: nel caso di esito di completa escissione della neoplasia si è effettuato intervento di chiusura della ferita chirurgica o di ricostruzione della palpebra coinvolta a seconda della estensione del tessuto asportato. Nel caso invece di esito di incompleta asportazione della lesione si è effettuato un allargamento dei margini di escissione infiltrati e

quindi consensualmente il più opportuno intervento di ricostruzione della palpebra.

Il frammento asportato (allargamento dei margini) è stato quindi inviato in formalina ai patologi per l'opportuno esame istologico con ematossilina-eosina.

In Fig. 3 viene mostrato un esempio di esito con margini di escissione liberi dalla lesione, mentre in Fig. 4 un caso di margini infiltrati dalla lesione per incompleta escissione.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla natura istopatologica della lesione: Gruppo A (carcinoma basocellulare nodulare) e Gruppo B (carcinoma basocellulare sclerosante-infiltrante).

Ogni gruppo è stato ulteriormente suddiviso in tre sottogruppi a seconda se dopo l'esame istologico almeno uno dei margini di escissione risultava infiltrato per incompleta escissione

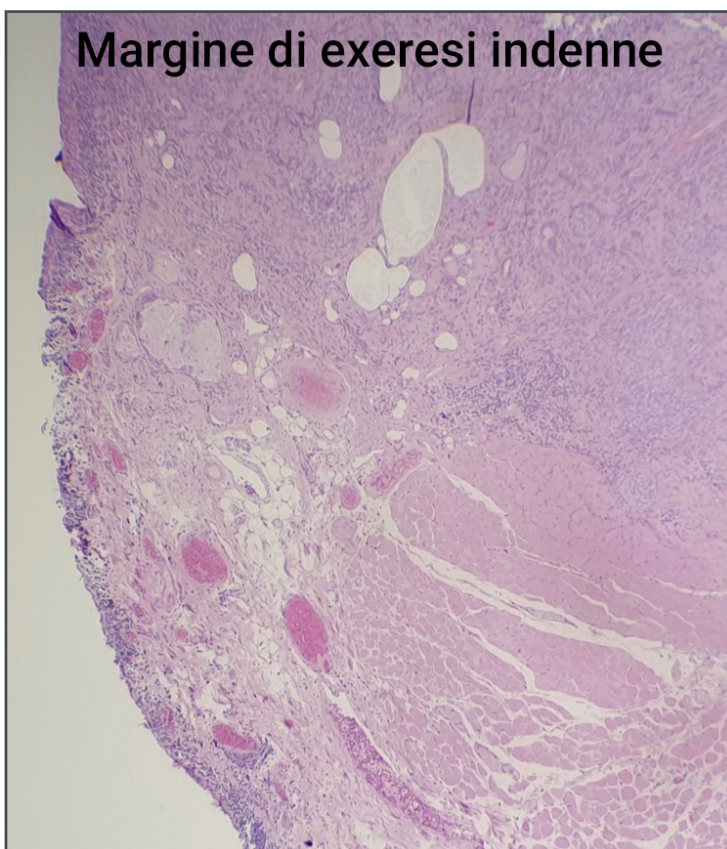


Figura 3 - Esempio di esame istologico di carcinoma basocellulare in cui la lesione è tutta compresa entro i margini di escissione.

(sottogruppo A1, 13 casi), se il MSI era compreso tra 0 ed 1 mm di tessuto sano (sottogruppo A2, 23 casi) ed infine in caso di MSI \geq 1 mm (sottogruppo A3, 19 casi) (Tab. 2).

Per il gruppo B invece la suddivisione in sottogruppi è risultata nel seguente modo:

- *Sottogruppo B1: 7 casi;*
- *Sottogruppo B2: 10 casi;*
- *Sottogruppo B3 :11 casi.*

Infine sono stati calcolati i casi di recidiva della lesione nell'ambito di un follow-up di 7 anni in ogni sottogruppo.

Le percentuali di recidiva di ciascun sottogruppo sono state confrontate tra di loro effettuando un'analisi statistica tramite il Test esatto di Fisher valutando come statisticamente significativo un valore di $p \leq 0.05$.

Margine di exeresi infiltrato

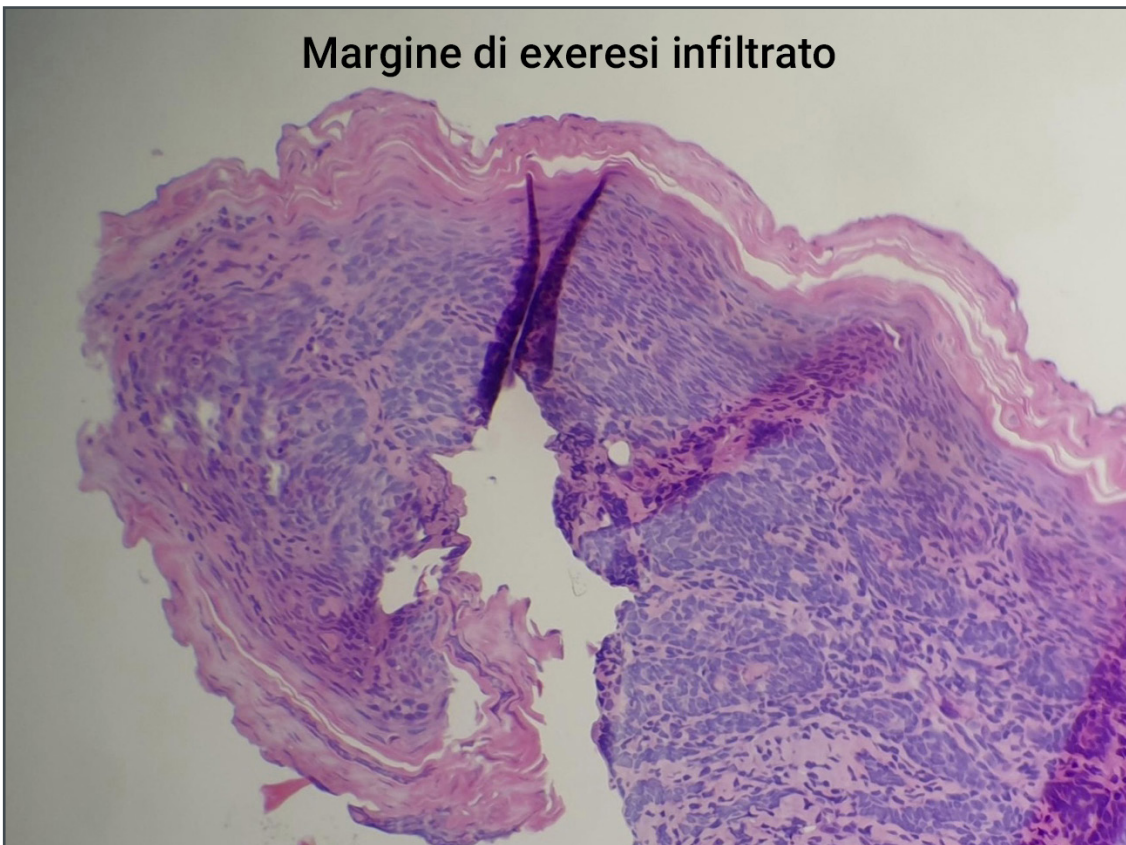


Figura 4 - Esempio di esame istologico di carcinoma basocellulare in cui un margine di escissione è infiltrato per escissione non completa.

TABELLA 2

GRUPPO	NUMERO PAZIENTI	GRUPPO	NUMERO PAZIENTI
Gruppo A Carcinoma Basocellulare Nodulare	55	Gruppo B Carcinoma Basocellulare Sclerosante	28
Sottogruppo A1	13	Sottogruppo B1	8
Sottogruppo A2	23	Sottogruppo B2	10
Sottogruppo A3	19	Sottogruppo B3	11

Risultati

Nel Gruppo A (carcinomi nodulari) dopo l'analisi istopatologica effettuata dai patologi abbiamo avuto 13 casi di margini infiltrati (sottogruppo A1), 23 casi di MSI compreso tra 0 ed 1 mm

(sottogruppo A2), e 19 casi di MSI ≥ 1 mm (sottogruppo A3).

Nel Gruppo B (carcinomi infiltranti) abbiamo avuto 7 casi di margini infiltrati (sottogruppo B1), 10 casi di MSI compreso tra 0 ed 1 mm

TABELLA 3 RECIDIVE NEI SINGOLI SOTTOGRUPPI D PAZIENTI					
GRUPPO A	Numero di Recidive	Percentuale di Recidive	GRUPPO B	Numero di Recidive	Percentuale di Recidive
Sottogruppo A1	2	15,38%	Sottogruppo B1	3	42,85%
Sottogruppo A2	3	13,04%	Sottogruppo B2	2	20,00%
Sottogruppo A3	0	0%	Sottogruppo B3	2	18,18%

(sottogruppo B2) e 11 casi di MSI ≥ 1 mm (sottogruppo B3) (Tab. 3).

Nei casi dei sottogruppi A1 e B1, l'allargamento dei margini ha sempre confermato la completa escissione della lesione carcinomatosa.

Nell'ambito del nostro periodo di Follow-up (visite effettuate ad 1 giorno, 1 settimana, 1 mese e quindi ogni 6 mesi dopo l'intervento per tutta la durata del follow-up) si sono riscontrati i seguenti casi di recidiva nei rispettivi sottogruppi:

- A1: 2 casi (15,38%);
- A2: 3 casi (13,04%);
- A3: 0 casi (0%).
- B1: 3 casi (42,85 %);
- B2: 2 casi (20,00 %);
- B3: 2 casi (18,18%).

L'analisi statistica delle percentuali di recidiva effettuata non ha trovato differenze statisticamente significative tra le percentuali di recidive tra i sottogruppi del gruppo B ($p > 0,05$).

Sono state invece trovate differenze statisticamente significative tra il gruppo A2 e A1 ($p \leq 0,05$) (Tab. 4).

Discussione e conclusioni

Il carcinoma basocellulare coinvolge le aree cutanee più esposte alle radiazioni solari, quali il volto ed il collo. Nella gestione chirurgica di tale patologia è importante preservare la maggiore

TABELLA 4 CONFRONTO TRA PERCENTUALI. TEST ESATTO DI FISHER. $P \leq 0,05$ valutato statisticamente significativo	
CONFRONTO TRA GRUPPI	Valore di p
B1 /B2	$>0,05$
B1/B3	$>0,05$
B2/B3	$>0,05$
A1/A2	$\leq 0,05$

quantità di tessuto sano al fine di garantire al paziente il migliore risultato estetico (9-10).

È generalmente accettato che le recidive sono rare quando i margini della porzione tissutale asportata sono indenni dal tumore e che in ogni caso "margini adeguati" devono essere mantenuti. È tuttavia poco chiaro ancor oggi, dalla letteratura dedicata a questo argomento, di quanto distanti dalla lesione debbano essere tali margini (1-3, 9-10).

Il concetto di Margine Istologico di Sicurezza (MSI) è stato istituito con lo scopo di minimizzare l'entità di tessuto sano sacrificato pur mantenendo una buona sicurezza riducendo notevolmente il rischio di recidiva del tumore (9-12). Quando otteniamo dai patologi il risultato di un

marginale istologico del tessuto asportato ancora infiltrato, significa che la neoplasia è ancora presente nel margine di escissione e quindi nella sede di asportazione (1,13).

Tuttavia è stato anche descritto come una incompleta escissione della neoformazione non significhi necessariamente ottenere una recidiva della stessa neoformazione (13).

La spiegazione di questa apparente contraddizione può essere data dalla risposta immunitaria e flogistica stimolata dall'invasività chirurgica nei tessuti che porta ad una devitalizzazione delle cellule carcinomatose residue (13-15).

Il dilemma avuto da alcuni autori (16) se procedere con un ulteriore allargamento dei margini dopo l'esito di non completa escissione non trova ancora una adeguata risposta dalla letteratura. Infatti le percentuali di casi recidivati non differiscono in modo statisticamente significativo a seconda che si proceda con un allargamento chirurgico dei margini o no.

Quindi viene generalmente suggerito un attento follow-up dei pazienti adottando una politica di "wait and see" volta a reintervenire chirurgicamente solo in caso di documentata recidiva della lesione nella sede della pregressa asportazione valutata durante il follow-up che deve essere il più lungo possibile.

I carcinomi basocellulari del canto interno, nei soggetti giovani e di sesso femminile, vengono descritti come le forme più aggressive e più propense alla recidiva (1), pertanto consegue l'opportunità di una maggiore attenzione del chirurgo nel caso di queste eventualità.

Nella nostra pratica clinica, abbiamo adottato d'accordo coi patologi, la consuetudine di eseguire sempre in prima istanza l'escissione e quindi 7 giorni dopo il successivo intervento chirurgico di riparazione della ferita o di ricostruzione della palpebra una volta avuto l'esito dell'esame istologico eseguito con ematossilina-eosina.

L'intervallo di tempo di 7 giorni è stato stabilito al fine di permettere ai patologi l'esecuzione delle loro valutazioni in tempo sufficiente e contemporaneamente al fine di minimizzare quanto possibile il disagio del paziente.

Anche in questo studio non abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa di recidive nei sottogruppi di casi di carcinoma infiltrante ovvero morfeiforme in base all'ampiezza del MSI.

Questi nostri risultati concordano con la generale incertezza della letteratura su questo argomento,

Diversi sono invece i nostri risultati in ambito di carcinoma nodulare.

Infatti ottenendo un margine di sicurezza relativamente più ampio ($MSI \geq 1$ mm) abbiamo ottenuto una incoraggiante assenza di recidive. Inoltre il sottogruppo con un $MSI < 1$ mm ha dimostrato un migliore risultato rispetto ai casi in cui i margini erano infiltrati e quindi si è dovuto procedere all'allargamento dei margini di escissione prima della ricostruzione palpebrale. La stretta collaborazione tra il gruppo di oculisti oftalmoplastici e l'unità di Anatomia Patologica è essenziale per la gestione di questa patologia. Nella nostra pratica chirurgica l'allargamento dei margini di escissione nel caso di margini infiltrati, sebbene non ancora incoraggiata da una evidenza statistica di un reale vantaggio, viene sempre effettuato prima di dare al paziente un assetto definitivo.

Tutti i pazienti dei vari gruppi hanno in ogni caso ottenuto un buon risultato estetico, target importantissimo di tutta la chirurgia oncologica oftalmoplastica.

Infine l'atteggiamento di attendere e vedere (wait and see) e di continuare a seguire pazienti risulta essere di importanza fondamentale al fine di asportare il prima possibile quando presente una eventuale recidiva della lesione.

REFERENCES

1. Jankovic I, Visnjic M, Binic I, Kovacevic P, Jankovic D, Jankovic A. Does incomplete excision of basal cell carcinoma of the eyelid mean tumor recurrence? *An Bras Dermal* 2010;85(6):827-7.
2. Auw-Haedrich C, Frick S, Boehringer D, Mittelviehhaus H. Histologic Safety Margin in Basal Cell Carcinoma of the Eyelid. *Ophthalmology* 2009;116(4):802-5.
3. Dahl E, Aberg M, Rausing A, Rausing EL. Basal cell carcinoma: an epidemiological study in a defined population. *Cancer* 1992;70:104-8.
4. Delfino S, Innocenzi D, DiLorenzo G et al. An increase in basal cell carcinoma among the young: an epidemiological study in a middle-south italian population. *Anticancer Res* 2006;26:479-83.
5. Jacob Pe'er. Pathology of eyelid tumors. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(3):177-190.
6. Wu A, Sun MT, Huilgol SC, Madge S, Selva D. Histological subtypes of periocular basal cell carcinoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;42:603-7.
7. Fahri D, Dupin N, Palangiè A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg*. 2007;33:1207-14.
8. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Surg* 1987;123:340-4.
9. Burg G, Hirsch RD, Konz B, Braun-Falco. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelium. *J Dermal Surg* 1975;1:21-24.
10. Epstein E. How accurate is the visual assessment of basal cell carcinoma margins? *Br J Dermal* 1973;89:37-43.
11. Hsuan JD, Harrad HA, Potts MJ, Collins C. Small margin excision of periocular basal cell carcinoma. 5-years results. *Br J Ophthalmol* 2004;88:358-60.
12. Hamada S, Kersey T, Thaller VT. Eyelid basal cell carcinoma.: non-Mohs excision, repair and outcome. *Br J Ophthalmic* 2005;89:992-4.
13. Nagore E, Grau C, Moliero J, Fortea SM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. a retrospective study of 48 patients. *J Eur Acad Dermal Venereol* 2003;17(2):167-70.
14. Dellon AL, DeSilva S, Connolly M, Ross A. Prediction of recurrence incompletely excised basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surf* 1985;75(6):860-71.
15. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal Cell Carcinoma with mixed histology. A Possible Pathogenesis for recurrent Skin Cancer. *Dermatologic Surgery* 2006;32(4):542-551.
16. Sussman La, Liggins DF. Incompletely excised basal cell carcinoma: a management dilemma? *Aust NZ J Surg* 1996;66(5):276-8.